

# Εκδηλώσεις από το θώρακα των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου

Το άρθρο βασίζεται στην πρωτότυπη ανασκόπηση:  
 Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease.  
 Black H, Mendoza M, Murin S. Chest 2007; 131:524-532

Ελεύθερη απόδοση στα ελληνικά: ΣΟΦΙΑ ΝΙΚΟΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ  
 Ειδικ. Πνευμονολόγος, Κ.Α.Α, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»

Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό και οι διαγνωσμένες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ΦΝΕ είναι συχνότερα από ό,τι είχε εκτιμηθεί ως τώρα. Το φάσμα των αναπνευστικών παθήσεων σε ασθενείς με ΦΝΕ είναι ευρύ: ο συνηθέστερος τύπος προσβολής είναι οι παθήσεις των μεγάλων αεραγωγών, με τις βρογχεκτασίες να αποτελούν τη συχνότερα αναφερόμενη πνευμονοπάθεια που σχετίζεται με ΦΝΕ.

**Ο**ι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΦΝΕ) -νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα- είναι γνωστές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος και περιλαμβάνουν ποικιλία εκδηλώσεων εκτός γαστρεντερικού, όπως το γαγγραινώδες πυόδερμα, το οζώδες ερύθημα, τη ραγοειδίτιδα, την επισκληρίτιδα, τη χολοστατική διαταραχή του ήπατος, την αιμολυτική αναιμία, την αρθρίτιδα και ποικίλες διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος<sup>1</sup>.

Μια συσχέτιση μεταξύ διαταραχών αναπνευστικού και ΦΝΕ αναφέρθηκε πριν 40 χρόνια<sup>2</sup>. Το σύνολο των αναφορών που έχουν δημοσιευθεί συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να εμπλέκεται στις ΦΝΕ συχνότερα από ό,τι είχε εκτιμηθεί ως τώρα.

Οι αναπνευστικές εκδηλώσεις των ΦΝΕ αποδίδονται σε κοινές παθοφυσιολογικές διαταραχές του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού συστήματος. Το επιθήλιο και των δύο συστημάτων έχει εμβρυολογική προέλευση από το αρχέγονο κεφαλικό έντε-

ρο. Και τα δύο είδη καλυπτικού επιθηλίου έχουν βλεννοπαραγωγά κύτταρα (goblet cells) και υποβλεννογόνιους αδένες σαν μέρος της δομής του αυλού τους. Επιπλέον, το αναπνευστικό, όπως και το γαστρεντερικό σύστημα, περιέχει υποβλεννογόνο λεμφικό ιστό, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα απέναντι σε ξενιστή.

Οι ανωμαλίες της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας που σχετίζονται με την παθογένεια των ΦΝΕ είναι πολύπλοκες και όχι πλήρως κατανοητές<sup>3</sup>. Επιπροσθέτως, πολλές από τις παθήσεις του αναπνευστικού που σχετίζονται με ΦΝΕ είναι αγνώστου αιτιολογίας.

Σε αυτό το άρθρο, ανακεφαλαιώνονται οι θωρακικές εκδηλώσεις στις ΦΝΕ. Ανακεφαλαιώνονται και ομαδοποιούνται σύμφωνα με την ανατομική τους εντόπιση οι εκδηλώσεις από το αναπνευστικό. Επίσης, συζητείται η σχέση μεταξύ ΦΝΕ και σαρκοείδωσης, έλλειψης α1- αντιθρυψίνης και θρομβοεμβολικής νόσου. Η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής των ΦΝΕ στο πνευμονικό παρέγχυμα έχει συζητηθεί αλλού και είναι πέρα από το σκοπό αυτού του άρθρου.

## Πνευμονικές παθήσεις σε ασθενείς με ΦΝΕ Αναπνευστικά συμπτώματα

Λίγες μελέτες έχουν γίνει σχετικά με τη συχνότητα των αναπνευστικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΦΝΕ που δεν εμφανίζουν πνευμονική πάθηση. Μεταξύ 44, τυχαία επιλεγμένων, ασθενών με ΦΝΕ, ο Douglas και συνεργάτες<sup>5</sup> εντόπισαν πως το 48% είχε ακαθόριστα αναπνευστικά συμπτώματα. Οι Songur και συνεργάτες<sup>6</sup> βρήκαν πως 16 από τους 36 ασθενείς με ΦΝΕ (44%) σε μια γαστρεντερολογική κλινική είχαν συριγμό, βήχα, παραγωγή πτυέλων ή δύσπνοια. Τέλος, οι Ceyhan και άλλοι<sup>7</sup> παρατήρησαν πως 15 εκ των 30 ασθενών με ΦΝΕ που βρίσκονταν σε συνεχή παρακολούθηση παρουσίαζαν δύσπνοια, βήχα, απόχρεμψη ή συριγμό για περισσότερο από 1 μήνα. Αυτές οι έρευνες αποδεικνύουν πως ασθενείς με ΦΝΕ εμφανίζουν συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα σε μεγαλύτερη συχνότητα από το γενικό πληθυσμό (πίνακας 1)<sup>5-25</sup>.

## Απεικονιστικά ευρήματα

Η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) χρησιμοποιήθηκε για παρακολούθηση υπολανθάνουσας πάθη- ⇨

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΑΠΟΔΕΙΚΝΟΥΝ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΝΕ**

• Επιδεινούμενη συμπτωματολογία
• Συριγμός, βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια
• Παθολογικά ευρήματα σε CT θώρακος
• Παγίδευση αέρα, πύκνωση δίκην θολής υάλου, περιφερικές πυκνώσεις με δικτυωτό πρότυπο, κύστεις
• Παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες
• Μειωμένη διαχυτική ικανότητα
• Υπερδιάταση
• Αυξημένη απάντηση στη μεταχολίνη
• Λεμφοκυττάρωση στο BAL
• Επιδημιολογικά στοιχεία
• Αυξημένη συχνότητα άσθματος
• Αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικής νόσου

⇒ σης αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ΦΝΕ. Σε μια μονοκεντρική μελέτη<sup>8</sup> που έγινε σε 15 ασυμπτωματικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, αρχόμενα παθολογικά απεικονιστικά στοιχεία βρέθηκαν σε ποσοστό 25% των ασθενών. Έρευνα που ακολούθησε εντόπισε αρχόμενα παθολογικά απεικονιστικά στοιχεία στην πλειοψηφία των ασθενών με ΦΝΕ, αλλά σε κανέναν από τους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες (n= 14, 53% και 0% αντίστοιχα).

Το φάσμα των αναφερόμενων παθολογικών απεικονιστικών στοιχείων στη HRCT θώρακος αυτών των ασθενών περιλαμβάνει παγίδευση αέρα, πύκνωση δίκην θολής υάλου, περιφερικές πυκνώσεις δικτυωτού τύπου και κύστες.

### Λειτουργικότητα πνευμόνων

Μια σειρά μελετών έχει εστιάσει στις δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΦΝΕ. Ο μικρός αριθμός ασθενών και η δυσκολία στην επιλογή των ατόμων της ομάδας ελέγχου έχει περιορίσει τις σχετικές μελέτες case-control. Μια μελέτη<sup>26</sup> δεν εντόπισε διαφορά στις λειτουργικές δοκιμασίες μεταξύ ασθενών με ΦΝΕ και μαρτύρων, αλλά στερούταν επαρκούς στατιστικής ισχύος. Μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν αρχόμενη διαταραχή στις δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού σε ασθενείς με ΦΝΕ.

Μια σειρά αναφορών<sup>6,9-13</sup> έχει καταδείξει μείωση στη διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO) μεταξύ ασυμπτωματικών ασθενών με ΦΝΕ. Η πρώτη μεγάλη έρευνα που το υποστήριξε ήταν αυτή του Heatley και συνεργατών<sup>25</sup>. Από τότε το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώνεται συνεχώς. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν δύο μελέτες του Τζανάκη και συνεργατών<sup>11,27</sup> που απέδειξαν πως η DLCO των ασθενών με ενεργό ΦΝΕ είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με αυτή των ασθενών με ΦΝΕ σε ύφεση. Ο Marvisi και συνεργάτες<sup>12</sup> ανακοίνωσαν παρόμοιο αποτέλεσμα σε μικρότερη ομάδα ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Τα ευρήματα αυτά μας προσανατολίζουν σε μια συσχέτιση μεταξύ του βαθμού φλεγμονής του γαστρεντερικού συστήματος και της σοβαρότητας της αναπνευστικής πάθησης σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση αναμένεται να επιβεβαιωθεί με μια προοπτική μελέτη.

Οι μελέτες που έγιναν με θέμα την απόφραξη των αεραγωγών σε ασθενείς με ΦΝΕ είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Herrlinger και συνεργάτες<sup>13</sup> βρήκαν μειωμένη την FEV1 σε ασθενείς με ΦΝΕ σε σχέση με αυτή μαρτύρων, όμως η διαφορά ήταν μικρή και η απόλυτη τιμή της FEV1 ήταν φυσιολογική και στις δύο ομάδες. Περισσότεροι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με μάρτυρες βρέθηκαν να έχουν αποφρακτικού τύπου διαταραχές του αερισμού σε ομάδα 100 ατόμων<sup>28</sup>, αλλά ασθενείς και μάρτυρες δεν ομαδοποιήθηκαν κατά ηλικία ή καπνιστική συνήθεια. Οι περισσότερες μελέτες που χρησιμοποίησαν συμβατικές σπιρομετρικές παραμέτρους δεν έχουν αποδείξει απόφραξη αεραγωγών.

Άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μη συμβατικές παραμέτρους απόφραξης για να αναγνωρίσουν υποκλινική αναπνευστική πάθηση. Οι Τζανάκης και συνεργάτες<sup>27</sup> απέδειξαν αυξημένη συχνότητα δυσλειτουργίας μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΦΝΕ.



**Εικόνα 1.** Αξονική τομογραφία γυναίκας 72 ετών με ελκώδη κολίτιδα. Απεικονίζονται φλεγμονώδη οζιδια και βρογχεκτασία.

Επιπλέον, ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα είχαν σοβαρότερη απόφραξη αεραγωγών σε σχέση με ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση. Ο Pasquis και οι συνεργάτες<sup>14</sup> εντόπισαν αύξηση της λειτουργικά υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) σε μικρό αριθμό ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Δύο άλλοι ερευνητές<sup>5,6</sup> μιλούν επίσης για υπερδιάταση, λαμβάνοντας υπόψη την FRC και τον υπολειπόμενο όγκο (RV), σε ασθενείς με ΦΝΕ. Επιπροσθέτως, σε αυτή τη μελέτη, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ υπερδιάτασης και ενεργότητας της ΦΝΕ. Η μυϊκή αδυναμία και η μιοπάθεια από λήψη στεροειδών είναι πιθανές αιτίες, δεδομένης της συχνής χρή-

σης στεροειδών στη θεραπεία της ΦΝΕ. Δύο ομάδες, του Mansi<sup>17</sup> και του Louis<sup>15,16</sup>, απέδειξαν αυξημένη βρογχική αντιδραστικότητα στη μεταχολίνη (βρογχική υπεραντιδραστικότητα) σε ασθενείς με νόσο του Crohn<sup>16,17</sup> και ελκώδη κολίτιδα<sup>15</sup>, αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από άλλη μελέτη.

### Βρογχοσκόπηση

Η ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής στους αεραγωγούς των ασθενών που πάσχουν από ΦΝΕ έχει αποδειχθεί από κυτταρολογική ανάλυση του βρογχοκυψελιδικού εκπυλώματός τους. Ερευνητές του Πανεπιστημίου της Lille βρήκαν αυξημένο αριθμό κυψελιδικών ηλεμφοκυττάρων στο BAL, σε μια ομάδα 18 ασυμπτωματικών ασθενών που έπασχαν από νόσο του Crohn, συγκρινόμενοι με 25 μάρτυρες<sup>18</sup>. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν από μια άλλη μελέτη<sup>19</sup> σε 22 ασυμπτωματικούς ασθενείς με νόσο του Crohn και 25 μάρτυρες.

### Δημοσιευμένα περιστατικά

Πενήντα πέντε συνολικά άρθρα στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία που αναφέρονται στα θωρακικά ευρήματα 155 ασθενών με γνωστή ΦΝΕ εντοπίστηκαν μετά από έρευνα στο Pubmed. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οργανωμένα αυτά τα περιστατικά με βάση την εντόπιση της προσβολής του αναπνευστικού.

### Νόσος Αεραγωγών

Σύμφωνα με το 39% των περιστατικών που ανασκοπήθηκαν, οι μεγάλοι αεραγωγοί εμπλέκονται συχνότερα στη ΦΝΕ<sup>29-31,40-53</sup>. Τα αναπνευστικά προβλήματα τείνουν να παρουσιαστούν στην πέμπτη δεκαετία της ζωής, αν και το φάσμα της ηλικίας έναρξης είναι ευρύτερο. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι γυναίκες και σχεδόν όλοι έχουν ελκώδη κολίτιδα. Μόνο σε τέσσερις περιπτώσεις η νόσος των εγγύς αεραγωγών προϋπήρχε αυτής του γαστρεντερικού και η ηλικία έναρξης της νόσου ήταν μικρότερη (13 ± 7.5 ετών). Ασθενείς με νόσο των μεγάλων αεραγωγών πιθανόν να παρουσιάζουν και συμπτώματα από άλλα όργανα, όπως μικροαγγειακή αιμορραγική αναιμία, γαγγραινώδες πυόδεσμα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση, επισκληρίτιδα, κεντρική και περιφερική αρθρίτιδα.

Οι βρογχεκτασίες είναι η κλασική εκδήλωση από το αναπνευστικό σε ασθενείς με ΦΝΕ. Προκαλούν στο 66% των ασθενών αυτών νόσο των μικρών αεραγωγών (εικόνα 1). Άλλες παθήσεις των εγγύς αεραγωγών περιλαμβάνουν τη χρόνια βρογχίτιδα, την πυώδη νόσο των μεγάλων αεραγωγών χωρίς βρογχεκτασίες και την οξεία βρογχίτιδα. Ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των ασθενών, ⇒

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΝΕ**

Εντόπιση ευρήματος	Αριθμός περιπτώσεων	Μέση ηλικία +/-SD (έτη)	Θηλυκό φύλο	UC %	Εξωεντερικές εκδηλώσεις, %
Ανώτεροι αεραγωγοί <sup>29-39</sup>	15	40.5+/-14.8	40	73.3	33.3
Τραχεία	15				
Λάρυγγας/ γλωττίδα	2				
Μεγάλοι αεραγωγοί <sup>29-31,40-53</sup>	67	42.6+/-7.4	64.2	89	52
Βρογχεκτασία	44				
Χρόνια βρογχίτιδα	13				
Πυώδης νόσος βρόγχων	5				
Οξεία βρογχίτιδα	2				
Μικροί αεραγωγοί <sup>32,46,50,54-61</sup>	17	28.9+/-14.4	47	53	18,1
Βρογχιολίτιδα	10				
Αποφρακτική βρογχιολίτιδα	6				
Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα	1				
Παρέγχυμα <sup>30,45,46,53,56,61-76</sup>	40	38.8+/-21.2	57.5	64.9	32.5
ΒΟΟΡ	21				
Οζίδια	6				
Διάμεση πνευμονοπάθεια	6				
Διάμεσο πνευμονικό εμφύσημα	3				
Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία	1				
Μη ειδική διάμεση πνευμονία	1				
Ινώδης κτυπηλιδίτιδα	1				
Ηωσινοφιλική πνευμονίτιδα	1				
Σαρκοείδωση	NS				
Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης	NS				
Πνευμονικές αγγειοπάθειες <sup>30,60,73-75,77-81</sup>	10	29.3+/-13.9	50	90	30
Κοκκιωμάτωση Wegener	3				
Σύνδρομο Churg – Strauss	1				
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	2				
Πνευμονική αγγειίτιδα μη ειδική	4				
Ορογόνος <sup>30,59,65-67,73-75,82-87</sup>	22	29+/-14	37	73	31.8
Πλευρική νόσος	12				
Περικαρδιακή νόσος	15				
NS: μη σημαντική					

κατά παράδοξο τρόπο, είναι μη καπνιστές (81%). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν 9 ασθενείς, οι περισσότεροι με ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι παρουσίασαν επιμόλυνση βρογχεκτασιών σε διάστημα ενός έτους μετά από κολεκτομή. Σε έναν ασθενή, εμφανίστηκαν βρογχεκτασίες σε διάστημα εβδομάδων από το ίδιο χειρουργείο. Αυτή η χρονική σχέση μεταξύ εκτομής εντέρου και έναρξης ή υποτροπής πνευμονικής νόσου έχει πυροδοτήσει την υπόθεση πως η κολεκτομή μπορεί να προκαλέσει πνευμονική νόσο σε αυτούς τους ασθενείς<sup>88</sup>. Εναλλακτικά, αυτό το φαινόμενο μπορεί να σχετίζεται με τη διακοπή ανοσοκατασταλτικών θεραπειών μετά από χειρουργική θεραπεία της εντερικής νόσου.

Κλινικά, οι μικροί αεραγωγοί σπάνια νοσούν στη ΦΝΕ. Ωστόσο, η πρώιμη απεικόνιση με αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) έχει αυξήσει το ποσοστό διάγνωσης νόσου σε αυτούς τους ασθενείς. Παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα με βλάβες μικρών αεραγωγών στη HRCT έχουν περιγραφεί σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΦΝΕ, μερικοί από τους οποίους έχουν φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο<sup>52</sup>.

Η νόσος μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΦΝΕ τείνει να εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία και νωρίτερα από τη νόσο των μεγάλων αεραγωγών<sup>32,46,50,54-61</sup>. Σε αντίθεση με άλλες πνευμονικές εκδηλώσεις, η νόσος των μικρών αεραγωγών συνήθως συμβαίνει πριν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα από το γαστρεντερικό (29% των περιπτώσεων της ανασκόπησής μας). Η συχνότερα αναφερόμενη παθολογία μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΦΝΕ είναι η βρογχιολίτιδα. Αναφέρεται η δημιουργία περιβρογχικών κοκκιωμάτων (58,8%). Λιγότερο συχνά ευρήματα περιλαμβάνουν περιβρογχική φλεγμονή με ουδετερόφιλα ή λεμφοκύτταρα και πλάσματοκύτταρα, συγκεντρική ίνωση μικρών αεραγωγών και διάχυτη πανβρογχιολίτιδα.

Οι υπόλοιπες εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σε ασθενείς με ΦΝΕ αφορούν στους μεγάλους αεραγωγούς. Ανατρέξαμε σε 15 τέτοια σπάνια περιστατικά<sup>29-39</sup>. Όλα αφορούν στην τραχεία, αν και αναφέρθηκαν δύο περιπτώσεις όπου παράλληλα με την τραχεία συνυπήρχε νόσος του λάρυγγα και της γλωττίδας. Ένας ασθενής χρειάστηκε διάνοιξη τραχείας, αλλά τελικά υπέκυψε σε



βαρότραυμα μετά από επανειλημμένες διανοίξεις<sup>32</sup>.

Τα στεροειδή είναι το φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της νόσου των αεραγωγών σε ασθενείς με ΦΝΕ (65% ), αν και μερικοί από αυτούς δε χρειάζεται να λάβουν συστηματική αγωγή. Έχει αναφερθεί βελτίωση της κλινικής εικόνας μόνο με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ή σε συνδυασμό και με συστηματική αγωγή. Σε σπάνιες περιπτώσεις, άλλα είδη ανοσορρύθμισης έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία νόσου των αεραγωγών σε ασθενείς με ΦΝΕ<sup>50-53</sup>.

Άσθμα. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως η ΦΝΕ σχετίζεται με άσθμα σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό από ό,τι θεωρούταν μέχρι τώρα. Μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη<sup>22</sup> που έγινε στο Πανεπιστήμιο της Manitoba έδειξε αυξημένο ποσοστό άσθματος σε 8.072 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, σε σχέση με 41.815 μάρτυρες, οι οποίοι ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με την ηλικία, το φύλο και τον τόπο διαμονής. Επιπλέον, ένας αριθμός μελετών επιβεβαιώνει πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΦΝΕ και διαφόρων αλλεργικών νόσων. Ο D' Arrienza και οι συνεργάτες του<sup>89</sup> παρατήρησαν αυξημένη τάση για ατοπία, λαμβάνοντας υπόψη το οικογενειακό ιστορικό, τις δερματικές δοκιμασίες αλλεργίας και την ήδη διαγνωσθείσα αλλεργική νόσο σε 45 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Αυξημένα επίπεδα του παράγοντα TNF-α και της λειτουργικότητας μαστοκυττάρων είναι κοινά ευρήματα στη ΦΝΕ και την ατοπία, συνεπώς έχουν προταθεί σαν συνδετικός κρίκος μεταξύ τους<sup>90</sup>.

Ο Ceyhan και συνεργάτες<sup>7</sup> εντόπισαν αυξημένη συχνότητα αλλεργικών συμπτωμάτων και θετικών δερματικών δοκιμασιών ατοπίας, υψηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης IgE και παθολογικό λειτουργικό έλεγχο αναπνευστικού σε μια ομάδα 30 ασθενών με ΦΝΕ. Οι Louis και συνεργάτες<sup>16</sup> έδειξαν αυξημένη απάντηση στη μεταχολίνη, όπως και αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων στα πτύελα ασθενών με νόσο του Crohn. Επίσης, αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε πρόκληση με μεταχολίνη βρέθηκε σε 14 παιδιά με νόσο του Crohn, συγκρίνοντας με ομάδα ελέγχου, αν και η δοσολογία μεταχολίνης που χρειάστηκε για να προκαλέσει πτώση της FEV1 κατά 20% σε ασθενείς με νόσο του Crohn ήταν μεγαλύτερη από ό,τι σε 10 ασθματικούς της ίδιας μελέτης<sup>17</sup>.

Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη ότι το άσθμα έχει δυσμενή εξέλιξη σε ασθενείς με ΦΝΕ. Μια σχετική επιδημιολογική μελέτη που έγινε στη Στοκχόλμη βρήκε εξαπλάσιο αριθμό θανάτων λόγω άσθματος σε 1547 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, σε σχέση με το ποσοστό θανάτων ανάλογα με το φύλο από την Παγκόσμια Καταγραφή Αιτιών Θανάτου (National Cause-of-Death Register)<sup>91</sup>. Τέλος, ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και άσθμα έχουν σοβαρότερη απόφραξη αεραγωγών και χρειάζονται μικρότερη ποσότητα μεταχολίνης για να έχουν τουλάχιστον 20% μείωση της FEV1 στη δοκιμασία πρόκλησης, σε σχέση με ασθματικούς που δεν πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα<sup>92</sup>. Η ίδια ομάδα ασθενών εμφάνισε υψηλή συγκέντρωση αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου στα πτύελα, γεγονός που υποδηλώνουν αυξημένη φλεγμονώδη δραστηριότητα, δραστηριότητα του αυξητικού παράγοντα αγγειακού ενδοθηλίου και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και άσθμα. Χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες, ώστε να διασαφηνιστεί αυτή η σχέση.

### Νόσος Πνευμονικού Παρέγχυματος

Παθήσεις του αναπνευστικού που αφορούν στο παρέγχυμα είναι σχετικά σπάνιες σε ασθενείς με ΦΝΕ. Τα περιστατικά που έχουν αναφερθεί αποκαλύπτουν μεγάλο εύρος παθήσεων. Οι διάχυτες πνευμονοπάθειες σε ασθενείς με ΦΝΕ συγχέονται με τις

επιπλοκές που παρουσιάζει η φαρμακευτική αγωγή της εντερικής νόσου. Τα ευρήματα που συζητούνται παρακάτω αποδίδονται στις ΦΝΕ και όχι στη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία τους<sup>30,45,46,53,56,61,62-76</sup>.

Το μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών πνευμονικής νόσου που σχετίζεται με τις ΦΝΕ αφορά στην ελκώδη κολίτιδα. Η ηλικία εμφάνισης της νόσου ποικίλει και υπάρχει μια επικράτηση του γυναικείου φύλου. Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) είναι η συχνότερη εκδήλωση που αναφέρεται σε ασθενείς με ΦΝΕ: και σε αυτή την περίπτωση, όπως και στη BOOP που δε σχετίζεται με ΦΝΕ, η συστηματική κορτικοθεραπεία έχει ένδειξη για τη θεραπεία της νόσου. Σε ένα μικρό ποσοστό περιπτώσεων (21%), η νόσος υφίσταται χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Μια αναφορά<sup>76</sup> αποκάλυψε ύφεση της BOOP με infliximab, μετά από αποτυχία της κορτικοθεραπείας. Άλλα είδη διάχυτης πνευμονοπάθειας που αναφέρονται σε ασθενείς με ΦΝΕ περιλαμβάνουν το πνευμονικό εμφύσημα, την αποφοιδωτική διάμεση πνευμονία, τη μη ειδική διάμεση πνευμονία, την ινωτική κυψελιδίτιδα και την ηωσινοφιλική πνευμονία. Σπάνια αναφέρονται πνευμονικοί όζοι σε ασθενείς με ΦΝΕ. Παθολογοανατομικά, αυτές οι βλάβες περιγράφονται σαν νεκρωτικές (25%) ή κοκκιωματώδεις (12,5%).

Σαρκοείδωση: η ΦΝΕ και η σαρκοείδωση θεωρούνται ξεχωριστές παθολογικές οντότητες. Ωστόσο, το πλήθος των περιστατικών που αναφέρουν συνύπαρξη αυτών, υποδεικνύει μια σύνδεση μεταξύ τους. Οι Storch και συνεργάτες<sup>93</sup> βρήκαν 46 περιστατικά με ΦΝΕ και συνυπάρχουσα σαρκοείδωση σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας του 2003. Εμείς βρήκαμε 7 ακόμη αναφορές<sup>76,94-98</sup> του ίδιου περιεχομένου, κάνοντας το σύνολο των περιστατικών συνύπαρξης των δύο παθήσεων 53.

Η παθοφυσιολογική βάση της σχέσης μεταξύ ΦΝΕ και σαρκοείδωσης δεν είναι σαφής. Και στις δύο οντότητες σημαντικό ρόλο παίζει το γενετικό υπόστρωμα και οι διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας. Οι Barr και συνεργάτες<sup>99</sup> ανέφεραν πως οι απλήτυποι HLA-B8 και HLA-DR3 του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου υπήρχαν σε τρεις από τους επτά ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σαρκοείδωση, ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που αναμενόταν. Οι Παπαδόπουλος και συνεργάτες<sup>100</sup> ανέφεραν μεγαλύτερη επίπτωση διαφόρων αυτοάνοσων παθήσεων σε ασθενείς με σαρκοείδωση και πρότειναν πως η γενετική προδιάθεση που σχετίζεται με τα αντισώματα HLA ( HLA-B8/ DR3) οδηγεί τους ασθενείς με σαρκοείδωση σε μια αυτοάνοση πάθηση. Τέλος, το γεγονός πως η ΦΝΕ και η σαρκοείδωση χαρακτηρίζονται από παρόμοιες δερματολογικές και οφθαλμολογικές εκδηλώσεις, όπως και εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις, ενισχύει περαιτέρω την υπόθεση συσχέτισης μεταξύ τους.

Το γένος των άτυπων Μυκοβακτηριδίων έχει ενοχοποιηθεί ως μια από τις λοιμώδεις αιτίες, μιας και έχει απομονωθεί σε ιστούς ασθενών με ΦΝΕ και σαρκοείδωση<sup>101</sup>. Αυξημένα ποσοστά της αναλογίας CD4/CD8 στο BAL, ένα χαρακτηριστικό αλλά όχι διαγνωστικό εύρημα στη σαρκοείδωση, έχουν επίσης βρεθεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn<sup>20,21</sup>. Τα επίπεδα ορού του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αν και συχνά είναι αυξημένα σε πολλούς κοκκιωματώδεις νόσους όπως σαρκοείδωση, λέπρα, νόσος Gaucher, ιστοπλάσωση και εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα, παραμένουν χαμηλά στη νόσο του Crohn<sup>102</sup>.

Ελληψη α1-αντιθρυψίνης: ένα περιστατικό<sup>103</sup> συνύπαρξης κολίτιδας και εμφυσήματος που παρατηρήθηκε το 1980 ήταν το έναυσμα για να συζητηθεί η υπόθεση πως η δυσλειτουργία πρωτεασών μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια των ΦΝΕ, όπως συμβαίνει και στο άσθμα. Η κάθαρση της α1- αντιθρυψίνης στα

⇒ κόπρανα έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης σοβαρότητας στη ΦΝΕ. Η επικράτηση των παθολογικών αλληλομόρφων α1-αντιθρυψίνης σε ασθενείς με ΦΝΕ έχει ερευνηθεί από αριθμό μελετών<sup>104-106</sup> με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μόνο σε μια μελέτη, οι Elzouki και συνεργάτες<sup>105</sup> απέδειξαν επικράτηση των φορέων του γονιδίου PiZ σε ασθενείς με ΦΝΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (8,5% έναντι 4,7%), όπως επίσης και μεγαλύτερη έκταση και προχωρημένο στάδιο της νόσου σε σχέση με την κατάσταση των φορέων PiZ. Στη συνέχεια, μια ομάδα της Mayo Clinic ανακοίνωσε άλλους 10 ασθενείς (7 με εμφύσημα), που παρουσίαζαν έλλειψη α1-αντιθρυψίνης και ΦΝΕ<sup>107</sup>. Συνεξεταζόμενη με τις πολύπλοκες επιπτώσεις του καπνίσματος στην επικράτηση και την πορεία της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn αυτή η παρατήρηση οδήγησε τους συγγραφείς να υποθέσουν πως, όπως στον πνεύμονα, έτσι και στο γαστρεντερικό σύστημα, το κάπνισμα σε συνδυασμό με έλλειψη α1-αντιθρυψίνης μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη ρύθμιση της ουδετερόφιλης ελαστάσης και κατ'επέκταση τοπική ιστική βλάβη. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να φωτισθεί η σχέση αυτή.

### Πνευμονική Αγγειακή νόσος

Σπάνια συμβαίνει πνευμονική αγγειακή νόσος σε ασθενείς με ΦΝΕ<sup>30,60,73-75,77-81</sup>. Έχουν αναφερθεί: κοκκιωμάτωση Wegener, σύνδρομο Church Strauss, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και πνευμονική αγγειίτιδα. Σχεδόν όλα τα περιστατικά παρουσιάζουν συνυπάρχουσα χολαγγειίτιδα ή αρθρίτιδα. Συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής, αν και οι ασθενείς με σύνδρομο Church Strauss έλαβαν, επίσης, cytoxa<sup>81</sup>.

Θρομβοεμβολική νόσος: οι ασθενείς με ΦΝΕ έχουν αυξημένες πιθανότητες για θρομβοεμβολική νόσο. Η επίπτωση εμβολικών επεισοδίων φαίνεται να είναι 3 έως 4 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΦΝΕ, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό<sup>23,24</sup>. Το μεγαλύτερο ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΦΝΕ αφορά στο φλεβικό σύστημα και εκδηλώνεται ως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή, αλλά έχουν επίσης αναφερθεί επεισόδια αρτηριακής θρομβοεμβολής και φλεβικής θρόμβωσης σε ασυνήθιστα σημεία<sup>108</sup>.

- Επιδεινούμενη συμπτωματολογία
- Συριγμός, βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια

Η αιτία του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με ΦΝΕ δεν είναι γνωστή. Το ποσοστό των κληρονομικών θρομβοφιλιών ανωμαλιών δεν είναι υψηλότερο σε ασθενείς με ΦΝΕ από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Αν και σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς έχουν βρεθεί αυξημένοι δείκτες ενεργοποίησης της πήξης<sup>109-113</sup> η σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής. Οι ασθενείς με ΦΝΕ συχνά παρουσιάζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, που σχετίζονται με τη νόσο τους ή την αγωγή της, όπως ακινησία, χειρουργείο και κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Ωστόσο, μέχρι και το ένα τρίτο των θρομβωτικών επεισοδίων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΦΝΕ, συνέβησαν κατά τη διάρκεια ύφεσης της νόσου τους, γεγονός που προσανατολίζει προς πιθανότητα θρόμβωσης ανεξαρτήτως της ενεργότητας της νόσου ή της θεραπείας<sup>110</sup>.

### Ορογονίτιδες

Εκδηλώσεις από τον υπεζωκότα ή το περικάρδιο σε ασθενείς με ΦΝΕ δεν είναι συχνές<sup>30,59,65-67,73-75,82-87</sup>. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι νέοι, άντρες και έχουν ελκώδη κολίτιδα. Όσον αφορά στον υπεζωκότα, συνήθως παρουσιάζεται ετερόπλευρη εξιδρωματική πλειυριτική συλλογή<sup>29</sup>. Άμεση επισκόπηση των υπεζωκοτικών πετάλιων αποκαλύπτει πάχυνση και φλεγμονή<sup>59,75</sup>. Σε ένα

περιστατικό όπου ελήφθη βιοψία υπεζωκότα βρέθηκε μη ειδική φλεγμονή, χωρίς κοκκιώματα<sup>65</sup>. Εκδηλώσεις από το περικάρδιο παρουσιάστηκαν στο 45% των περιπτώσεων. Πολλοί από τους ασθενείς έλαβαν αγωγή με κορτικοστεροειδή, αν και 2 από αυτούς αντιμετωπίστηκαν με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ασπιρίνη ή ινδομεθακίνη). Έχει αναφερθεί ένα μεμονωμένο περιστατικό καρδιακού επιπωματισμού, που χρειάστηκε παροχέτευση. Σε μια μειονότητα περιστατικών αναφέρονται εκδηλώσεις από τον υπεζωκότα και το περικάρδιο ταυτόχρονα.

### Συμπέρασμα

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που συσχέτισαν αναπνευστικά συμπτώματα, αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας και δοκιμασίες λειτουργικότητας πνευμόνων δείχνουν αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών παθήσεων σε ασθενείς με ΦΝΕ. Το σύνολο των βιβλιογραφικών αναφορών μαρτυρά πως εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα σε ασθενείς με ΦΝΕ παρουσιάζονται συχνότερα από ό,τι πιστευόταν μέχρι τώρα και ποικίλουν σε μορφή και σοβαρότητα. Οι βρογχεκτασίες είναι η πιο συχνή πάθηση που παρουσιάζεται σε ασθενείς με ΦΝΕ, αλλά το εύρος των αναπνευστικών βλαβών μπορεί να εκτείνεται από το λάρυγγα έως τον υπεζωκότα. Οι περισσότερες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος εμφανίζονται χρόνια μετά τη διάγνωση της ΦΝΕ, αν και περιστασιακά προηγούνται της διάγνωσης. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν, επίσης, αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο. Επιπλέον, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου μπορεί να σχετίζεται με τη σαρκοείδωση, το άσθμα και την έλλειψη α1-αντιθρυψίνης. Τα στεροειδή είναι η πιο συχνά αναφερόμενη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται ως θεραπεία της πνευμονικής νόσου σε ασθενείς με ΦΝΕ, όμως δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά τους.

### Βιβλιογραφία

1. Levine JB, Lukawski-Turkish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24:633-646.
2. Turner-Warwick M. Fibrosing alveolitis and chronic liver disease. *Q J Med* 1968; 37:133-149.
3. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:895-904.
4. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, et al. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002; 19:756-764.
5. Douglas JG, McDonald CF, Leslie MJ, et al. Respiratory impairment in inflammatory bowel disease: does it vary with disease activity? *Respir Med* 1989; 83:389-394.
6. Songur N, Songur Y, Tuzun M, et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:292-298.
7. Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, et al. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration* 2003; 70:60-66.
8. Karadag F, Ozhan MH, Akcicek E, et al. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? *Respirology* 2001; 6:341-346.
9. Eade OE, Smith CL, Alexander JR, et al. Pulmonary function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1980; 73:154-156.
10. Neilly JB, Main AN, McSharry C, et al. Pulmonary abnormalities in Crohn's disease. *Respir Med* 1989; 83:487-491.
11. Tzanakis N, Bourros D, Samiou M, et al. Lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Respir Med* 1998; 92:516-522.
12. Marvisi M, Borrello PD, Brianti M, et al. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 2000; 16:965-968.
13. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, et al. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:377-381.
14. Pasquis P, Colin R, Denis P, et al. Transient pulmonary impairment during attacks of Crohn's disease. *Respiration* 1981; 41:56-59.
15. Louis E, Louis R, Drion V, et al. Increased frequency of bronchial hyperresponsiveness in patients with inflammatory bowel disease. *Allergy* 1995; 50:729-733.
16. Louis E, Louis R, Shute J, et al. Bronchial eosinophilic infiltration in Crohn's disease in the absence of pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:660-666.
17. Mansi A, Cucchiara S, Greco L, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1051-1054.
18. Wallaert B, Colombel JF, Tonnel AB, et al. Evidence of lymphocyte alveolitis in Crohn's disease. *Chest* 1985; 87: 363-367.
19. Bonnieres P, Wallaert B, Cortot A, et al. Latent pulmonary involvement in Crohn's disease: biological, functional, bronchoalveolar lavage and scintigraphic studies. *Gut* 1986; 27:919-925.
20. Bevig B, Manske I, Bottcher H, et al. Crohn's disease mimicking sarcoidosis in bronchoalveolar lavage. *Respiration* 1999; 66:467-469.
21. Smiejan JM, Cosnes J, Chollet-Martin S, et al. Sarcoid-like lymphocytosis of the lower respiratory tract in patients with active Crohn's disease. *Ann Intern Med* 1986; 104:17-21.
22. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in ⇒





- inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129:827–836.
23. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53:542–548.
  24. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemostasis* 2001; 85:430–434.
  25. Heatley RV, Thomas P, Prokipchuk EJ, et al. Pulmonary function abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1982; 51:241–250.
  26. Johnson NM, Mee AS, Jewell DP, et al. Pulmonary function in inflammatory bowel disease. *Digestion* 1978; 18:416–418.
  27. Tzanakis N, Samiou M, Bourros D, et al. Small airways function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:382–386.
  28. Godet PG, Cowie R, Woodman RC, et al. Pulmonary function abnormalities in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1154–1156.
  29. Lemann M, Messing B, D'Agay F, et al. Crohn's disease with respiratory tract involvement. *Gut* 1987; 28:1669–1672.
  30. Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:151–183.
  31. Garg K, Lynch DA, Newell JD. Inflammatory airways disease in ulcerative colitis: CT and high-resolution CT features. *J Thorac Imaging* 1993; 8:159–163.
  32. Wilcox P, Miller R, Miller G, et al. Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest* 1987; 92:18–22.
  33. Iwama T, Higuchi T, Imajo M, et al. Tracheo-bronchitis as a complication of Crohn's disease: a case report. *Jpn J Surg* 1991; 21:454–457.
  34. Vasishta S, Wood JB, McGinty F. Ulcerative tracheobronchitis years after colectomy for ulcerative colitis. *Chest* 1994; 106:1279–1281.
  35. Lamblin C, Copin MC, Billaut C, et al. Acute respiratory failure due to tracheobronchial involvement in Crohn's disease. *Eur Respir J* 1996; 9:2176–2178.
  36. Kuzniar T, Sleiman C, Brugiere O, et al. Severe tracheobronchial stenosis in a patient with Crohn's disease. *Eur Respir J* 2000; 15:209–212.
  37. Shad JA, Shariief GQ. Tracheobronchitis as an initial presentation of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:161–163.
  38. Rickli H, Fretz C, Hoffman M, et al. Severe inflammatory upper airway stenosis in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 1994; 7:1899–1902.
  39. Janssen WJ, Bierig LN, Beuther DA, et al. Stridor in a 47-year-old man with inflammatory bowel disease. *Chest* 2006; 129:1100–1106.
  40. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976; 136:454–459.
  41. Butland RJ, Cole P, Citron KM, et al. Chronic bronchial suppuration and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1981; 50:63–75.
  42. Shneerson JM. Lung bullae, bronchiectasis, and Hashimoto's disease associated with ulcerative colitis treated by colectomy. *Thorax* 1981; 36:313–314.
  43. Gibb WR, Dhillon DP, Zilkha KJ, et al. Bronchiectasis with ulcerative colitis and myelopathy. *Thorax* 1987; 42:155–156.
  44. Moles KW, Varghese G, Hayes JR. Pulmonary involvement in ulcerative colitis. *Br J Dis Chest* 1988; 82:79–83.
  45. Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, et al. Bronchopulmonary disease in ulcerative colitis. *Intern Med* 1992; 31:1155–1159.
  46. Mazer BD, Eigen H, Gelfand EW, et al. Remission of interstitial lung disease following therapy of associated ulcerative colitis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:55–59.
  47. Eaton TE, Lambie N, Wells AU. Bronchiectasis following colectomy for Crohn's disease. *Thorax* 1998; 53:529–531.
  48. Spira A, Grossman R, Balter M. Large airway disease associated with inflammatory bowel disease. *Chest* 1998; 113:1723–1726.
  49. Leon EE, Clark T, Craig TJ. Bronchiectasis in a 33-year-old male with ulcerative colitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:505–509.
  50. Ward H, Fisher KL, Waghray R, et al. Constrictive bronchiolitis and ulcerative colitis. *Can Respir J* 1999; 6:197–200.
  51. Akobeng AK, Miller V, Thomas AG. Unexplained chronic bronchial suppuration and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:324–326.
  52. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, et al. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15:41–48.
  53. Alrashid AI, Brown RD, Mihalov ML, et al. Crohn's disease involving the lung: resolution with infliximab. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1736–1739.
  54. Desai SJ, Gephardt GN, Stoller JK. Diffuse panbronchiolitis preceding ulcerative colitis. *Chest* 1989; 95:1342–1344.
  55. Hilling GA, Robertson DA, Chalmers AH, et al. Unusual pulmonary complication of ulcerative colitis with a rapid response to corticosteroids: case report. *Gut* 1994; 35:847–848.
  56. Veloso FT, Rodrigues H, Aguiar MM. Bronchiolitis obliterans in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:339–341.
  57. Vandenplas O, Casel S, Delos M, et al. Granulomatous bronchiolitis associated with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1676–1679.
  58. Bentur L, Lachter J, Koren I, et al. Severe pulmonary disease in association with Crohn's disease in a 13-year-old girl. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:151–154.
  59. Haralambou G, Teirstein AS, Gil J, et al. Bronchiolitis obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine. *Mt Sinai J Med* 2001; 68:384–388.
  60. Yano S, Kobayashi K, Kato K, et al. A limited form of Wegener's granulomatosis with bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis-like variant in an ulcerative colitis patient. *Intern Med* 2002; 41:1013–1015.
  61. Casey MB, Tazelaar HD, Myers JL, et al. Noninfectious lung pathology in patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:213–219.
  62. Davies D, MacFarlane A. Fibrosing alveolitis and treatment with sulphasalazine. *Gut* 1974; 15:185–188.
  63. McCulloch AJ, McEvoy A, Jackson JD, et al. Severe steroid responsive pneumonitis associated with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Thorax* 1985; 40:314–315.
  64. Teague WG, Sutphen JL, Fechner RE. Desquamative interstitial pneumonitis complicating inflammatory bowel disease of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:663–667.
  65. Swinburn CR, Jackson GJ, Cobden I, et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Thorax* 1988; 43:735–736.
  66. Balestra DJ, Balestra ST, Wasson JH. Ulcerative colitis and steroid-responsive, diffuse interstitial lung disease: a trial of N<sub>2</sub>. *JAMA* 1988; 260:62–64.
  67. Puntis JW, Tarlow MJ, Raafat F, et al. Crohn's disease of the lung. *Arch Dis Child* 1990; 65:1270–1271.
  68. Hotermans G, Benard A, Guenanen H, et al. Nongranulomatous interstitial lung disease in Crohn's disease. *Eur Respir J* 1996; 9:380–382.
  69. Mahajan L, Kay M, Wyllie R, et al. Ulcerative colitis presenting with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a pediatric patient. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2123–2124.
  70. Singh R, Sundaram P, Joshi JM. Upper lobe fibrosis in ulcerative colitis. *J Assoc Phys India* 2003; 51:515–517.
  71. Sanjeevi A, Roy HK. Necrobiotic nodules: a rare pulmonary manifestation of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:941–943.
  72. Golpe R, Mateos A, Perez-Valcarcel J, et al. Multiple pulmonary nodules in a patient with Crohn's disease. *Respiration* 2003; 70:306–309.
  73. Isenberg JI, Goldstein H, Korn AR, et al. Pulmonary vasculitis: an uncommon complication of ulcerative colitis; report of a case. *N Engl J Med* 1968; 279:1376–1377.
  74. Stebbing J, Askin F, Fishman E, et al. Pulmonary manifestations of ulcerative colitis mimicking Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1999; 26:1617–1621.
  75. Faller M, Gasser B, Massard G, et al. Pulmonary migratory infiltrates and pachypleuritis in a patient with Crohn's disease. *Respiration* 2000; 67:459–463.
  76. Krishnan S, Banquet A, Newman L, et al. Lung lesions in children with Crohn's disease presenting as nonresolving pneumonias and response to infliximab therapy. *Pediatrics* 2006; 117:1440–1443.
  77. Wasserman F, Krosnick A, Tumen H. Necrotizing angitis associated with chronic ulcerative colitis. *Am J Med* 1954; 17:736–743.
  78. Forrest JA, Shearman DJ. Pulmonary vasculitis and ulcerative colitis. *Am J Dig Dis* 1975; 20:482–486.
  79. Collins WJ, Bendig DW, Taylor WF. Pulmonary vasculitis complicating childhood ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1979; 77:1091–1093.
  80. Sargent D, Sessions JT, Fairman RP. Pulmonary vasculitis complicating ulcerative colitis. *South Med J* 1985; 78:624–625.
  81. Prekates AA, Orfanos SE, Routsis CJ, et al. Churg-Strauss syndrome occurring 30 years after the onset of ulcerative colitis. *Respir Care* 2002; 47:167–170.
  82. Patwardhan RV, Heilpern RJ, Brewster AC, et al. Pleuropericarditis: an extraintestinal complication of inflammatory bowel disease; report of three cases and review of literature. *Arch Intern Med* 1983; 143:94–96.
  83. Thompson DG, Lennard-Jones JE, Swarbrick ET, et al. Pericarditis and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1979; 48:93–97.
  84. Mukhopadhyay D, Nasr K, Grossman BJ, et al. Pericarditis associated with inflammatory bowel disease. *JAMA* 1970; 211:1540–1542.
  85. Abid MA, Gitlin N. Pericarditis: an extraintestinal complication of inflammatory bowel disease. *West J Med* 1990; 153:314–315.
  86. Rheingold OJ. Inflammatory bowel disease and pericarditis [letter]. *Ann Intern Med* 1975; 82:592.
  87. Mowat NA, Bennett PN, Finlayson JK, et al. Myopericarditis complicating ulcerative colitis. *Br Heart J* 1974; 36:724–727.
  88. Camus P, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15:5–10.
  89. D'Arienza A, Manguso F, Scarpa R, et al. Ulcerative colitis, seronegative spondyloarthropathies and allergic diseases: the search for a link. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1156–1163.
  90. Myrelid P, Dufmats M, Lilja I, et al. Atopic manifestations are more common in patients with Crohn disease than in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:731–736.
  91. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996; 110:1339–1345.
  92. Kanazawa H, Yoshikawa J. A case-control study of bronchial asthma associated with ulcerative colitis: role of airway microvascular permeability. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1432–1436.
  93. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:104–115.
  94. Omori H, Asahi H, Inoue Y, et al. Pulmonary involvement in Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:129–134.
  95. Vaiphei K, Gupta N, Sinha SK, et al. Association of ulcerative colitis with pulmonary sarcoidosis, subcutaneous lipomatosis and appendiceal adenocarcinoma. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22:193–194.
  96. Brunin G, Rohart P, Aron C. Sarcoidosis in a patient with Crohn disease [in French]. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53:347–349.
  97. Cox NH, McCrea JD. A case of Sjogren's syndrome, sarcoidosis, previous ulcerative colitis and gastric autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996; 134:1138–1140.
  98. Van Steenberghe W, Fevery J, Vandenbrande P, et al. Ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, bile duct carcinoma, and generalized sarcoidosis: report of a unique association. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9:574–579.
  99. Barr GD, Shale DJ, Jewell DP. Ulcerative colitis and sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1986; 62:341–345.
  100. Papadopoulos KI, Hornblad Y, Liljebadh H, et al. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:331–336.
  101. Storch I, Rosoff L, Katz S. Sarcoidosis and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:345.
  102. Letizia C, D'Ambrosio C, Agostini D, et al. Serum angiotensin converting enzyme activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25:23–25.
  103. Lewis M, Kallenbach J, Zaltzman M, et al. Severe deficiency of  $\alpha_1$ -antitrypsin associated with cutaneous vasculitis, rapidly progressive glomerulonephritis, and colitis. *Am J Med* 1985; 79:489–494.
  104. Taddei C, Audrain MA, Reumaux D, et al.  $\alpha_1$ -Antitrypsin phenotypes and anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1293–1298.
  105. Elzouki AN, Eriksson S, Lofberg R, et al. The prevalence and clinical significance of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (PZ) and ANCA specificities (proteinase 3, BPI) in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:246–252.
  106. Folwaczny C, Urban S, Schroder M, et al.  $\alpha_1$ -Antitrypsin alleles and phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:78–81.
  107. Yang P, Tremaine WJ, Meyer RL, et al.  $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency and inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:450–455.
  108. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:140–145.
  109. Quera R, Shanahan F. Thromboembolism: an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1971–1973.
  110. Papa A, Danese S, Grillo A, et al. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1247–1251.
  111. Oldenburg B, Fijnheer R, van der Griend R, et al. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2825–2830.
  112. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:97–101.
  113. Novacek G, Miehsler W, Kapiotis S, et al. Thromboembolism and resistance to activated protein C in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:685–690. 